Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

---

# Über das Verhalten der eosinophilen Leukozyten in Blut und Gewebe bei akuten fieberhaften Infekten sowie vor und nach Belastung mit ACTH, Adrenalin und Hypophysin.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gertrud Braunersreuther

aus Nürnberg

Würzburg 1955

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

---

# Über das Verhalten der eosinophilen Leukozyten in Blut und Gewebe bei akuten fieberhaften Infekten sowie vor und nach Belastung mit ACTH, Adrenalin und Hypophysin.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gertrud Braunersreuther

aus Nürnberg

Tag der mündl. Prüfung:
1.Dez.1955

Würzburg 1955

Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. S c h u n k

Korreferent: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Über das Verhalten der eosinophilen Leukozyten in Blut und Gewebe bei akuten fieberhaften Infekten sowie vor und nach Belastung mit ACTH,Adrenalin und Hypophysin.

Seit den Untersuchungen von R ö s s l e,B e r g e r und L a n g wird den eosinophilen Leukozyten auf Grund ihres gehäuften Vorkommens im strömenden Blut und in gewissen Organen bei allergischen Erkrankungen eine besondere Funktion als Wanderzellen bei den Vorgängen der Allergie und Anaphylaxie zugesprochen.Die hohe Zahl eosinophiler Zellen im Blut und die Anhäufung in den Organen,an denen sich allergisch-entzündliche Reaktionen hauptsächlich manifestieren,waren zunächst empirisch festgestellte Tatsachen, die den Sinn der Zellanhäufungen sowie die spezielle Funktion der Eosinophilen völlig dunkel liessen.Auf Grund klinischer Ähnlichkeit von Krankheitssymptomen der Allergie und Anaphylaxie mit dem Histaminschock vermutete man, dass den eosinophilen Zellen eine Bedeutung beim Transport und beim Freiwerden von Histamin im Gewebe zukäme.Nach V a u g h n besteht die Eosinophilenfunktion im Transport von Histamin aus dem Knochenmark ins Gewebe,an den Ort des Abbaus,D a l t o n nimmt an,dass es bei der Antigen-Antikörperreaktion zu einem Zerfall eosinophiler Zellen mit Freiwerden von Histamin komme.Nach C o d e soll sich das gesamte Bluthistamin aus den Eosinophilen herleiten,E c k e r t und T ö t t e r m a n n konn-

ten aber einen Zusammenhang zwischen Bluteosinophilie und Histamingehalt des Blutes nicht nachweisen.Weitere Hypothesen über die Aufgabe der Eosinophilen erstrecken sich auf Funktionen im Eiweissabbau ( W a n n a g a t ) und bei der Entgiftung von Phenolkörpern ( K a d a s und K a d a s ). Sicheres über die Rolle der Eosinophilen bei bei Allergie und Anaphylaxie ist nicht bekannt.

In neuerer Zeit gewann die Frage nach der physiologischen Funktion der eosinophilen Leukozyten des Blutes wieder Interesse,als man nach Anwendung von ACTH und Cortison im weissen Blutbild konstante Änderungen beobachtete,deren Hauptsymptome in einer Eosino- und Lymphopenie bei granulozytärer Leukozytose mit Linksverschiebung bestehen.Die grosse Regelmässigkeit dieser Veränderungen nach Anwendung von ACTH,Cortison und Extrakten der Nebennierenrinde liessen darauf schliessen, dass die Eosinophilen einer direkten hormonalen Steuerung unterliegen. Diese sogenannte eosinopenische Reaktion ( EPR )- definiert als Abfall der Eosinophilen im strömenden Blut um mehr als 50% innerhalb von 4 Stunden- ist jedoch nicht nur durch die genannten Hormone auslösbar, sie findet sich auch nach Anwendung verschiedenster Pharmaka.

So konnte ein eindeutiger Eosinophilensturz ausgelöst werden durch Anwendung von Isonikotinsäurehydrazid ( S c h w e i g e r ) ,nach Pikrotoxin ( V a r r ò ) , nach Morphin ( E s e r und S i p a h i o g l u ) , nach Adrenalin und Ephedrin ( A b e l-

s o n und M o y e s ) ,nach Aludrin ( W a l t h e r ), nach Inhalation von Nikotin ( B a r o n c h e l l i ), nach Thiosemikarbazonen ( A n n o n i und L u c c h e l l i ) , nach Irgapyrin ( B o r t h und M u s s o ) , nach Salicylaten ( P a s q u a l i n i ) ,nach Folsäureantagonisten ( W r i g h t ) , nach Glutaminsäure und Apsaraginsäure ( H a r r i s und L a n g ),nach Histamin ( F o r t i e r und G u i l l e m i n sowie L a s t und Mitarbeiter ) und nach Hypopyhsin (R u p p e l und H i t z e l b e r g e r , E s e r und S i p a h i o g l u ) bzw. Pitressin und Oxytocin ( L i b r e t t i , M a r t i n i ).

Nach der Lehre von S e l y e und seiner Schule,der bei Mensch und Tier unter dem Einfluss verschiedenster Belastungen regelmässiges Abnehmen der Eosinophilen im Blut feststellte,soll dieser Eosinophilensturz Teilsymptom bzw. Folge eines durch Hypophyse und Nebennierenrinde gesteuerten hormonalen Anpassungsmechanismus an veränderte Umwelterfordernisse sein.Im Rahmen dieses sogenannten Allgemeinen Adaptations-Syndroms kommt es unter der Wirkung unterschiedlicher Aussenreize ,die unter dem Oberbegriff des sogenannten Stress zusammengefasst werden,stets zu denselben hormonalen Veränderungen,deren Sinn die Einstellung aller Stoffwechsel- und Kreislauffunktionen auf das jeweils geforderte Leistungsniveau ist. Als Hauptsteuerungsorgane sind nach S e l y e Hypophysenvorderlappen

und Nebennierenrinde, möglicherweise aber auch Hypophysenhinterlappen und Hypopthalamus anzusehen ( S p a t z, B a r g m a n n und H i l d , H i l d und Z e t l e r, P o r t e r ).

Der eigentliche humorale Steuerungsmechanismus besteht in einer Mehrproduktion bzw. Mehrausscheidung von adrenocorticotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens durch den Stress,wobei über deren Auslösung keine sicheren Angaben gemacht werden können. Das ACTH wiederum bewirkt eine gesteigerte Tätigkeit der Nebennierenrinde mit vermehrter Hormonausscheidung. Ihre Hormone sind wahrscheinlich selbst nicht stoffwechsel- oder kreislaufwirksam,haben aber im Intermediärstoffwechsel Weichenstellfunktion ( V e r z ä r ) . Meist dürfte es sich dabei um Hemmwirkung auf Fermentsysteme handeln.Der Eosinophilenabfall beim Stress soll ebenfalls durch ACTH oder Nebennierenrindenhormone, insbesondere die Gluko-Corticoide,gesteuert werden ( E s s e l l i e r und Mitarbeiter, L a s t und Mitarb., S p e i r s , J o r e s ),wobei der genauere Mechanismus aber unbekannt ist.

Weitere Untersuchungen über das Allgemeine Adaptations-Syndrom zeigten unter verschiedensten Stress- Zuständen Veränderungen des weissen Blutbildes und Zunahme der Harnausscheidung an Nebennierenrindensteroiden. Ein Hauptmerkmal der Blutbildveränderungen ist dabei die erwähnte Eosinopenie,die jedoch nur bei intakter Funktion

der Nebenniere eintritt, während sie bei Insuffizienz der Rinde oder ungenügender Stimulierung infolge hypophysärer Unterfunktion nur schwach ist oder ganz fehlt. Bei normaler Tätigkeit dieser Steuerungsorgane führen viele akute Krankheitszustände und andere Reize zu einem Abfall der Eosinophilen im Blut, so der Herzinfarkt (Feldman und Mitarbeiter, Kirkeby, Gabrilove), Graviditätstoxikosen und Geburt (Bianchi), zerebrale Krampfanfälle und Elektroschock (Rett, Altschule, Parkhurst und Tillotson) sowie der Einfluß von emotionalem Stress (Dreyfuss und Feldman). Auch unter künstlichem Sauerstoffmangel (Penneys, Thomas und Lewis), nach Wasserstössen (Orloff), unter Kälteeinwirkung und während der Reizkörpertherapie (Wenzel, Uhrbrand) läßt sich eine eindeutige Eosinopenie beobachten. Als Ursache wurde für alle angeführten Fälle eine Aktivierung von Hypophyse und Nebenniere vermutet, teilweise eine gesteigerte Ausscheidung von Nebennierenhormonen oder ihren Abbauprodukten nachgewiesen (z. B. für die Reizkörpertherapie durch Pfeffer und Staudinger).

Die Konstanz der eosinopenischen Reaktion nach Anwendung von ACTH, Cortison, Nebennierenrindenextrakten und nach Adrenalin bei intakter Nebennierenrinde sowie das Ausbleiben des Eosinophilensturzes bei Störungen der Rindenfunktion unter den genannten Hormonen ließ vermuten,

daß die Zahl der Eosinophilen im Blut sowie ihre Beeinflußbarkeit durch ACTH und Cortison Schlüsse auf den Funktionszustand der Nebennierenrinde erlaube. Es schien ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Höhe des Eosinophilenspiegels im Blut und dem Grad der Rindenfunktion vorzuliegen. T h o r n und Mitarbeiter haben die eosinopenische Reaktion nach ACTH zu einem Funktionstest der Nebennierenrinde ausgearbeitet, der als sogenannter Thorn-Test Eingang in die Diagnostik von Hypophysen- und Nebennierenrindenstörungen fand. Bei intakter Tätigkeit, das heißt normaler Stimulierbarkeit durch ACTH, soll der Spiegel der Eosinophilen im Blut nach Injektion von 25 Einheiten ACTH um 50 % oder mehr des Ausgangswertes abfallen. Bei Störungen der Rindenfunktion ist der Abfall geringer oder fehlt. Hohe Eosinophilen-Ausgangswerte bei diesem Test sprechen für eine schwache Funktion der Rinde oder aber für eine Allergie. Auch bei allergischen Erkrankungen ist unter der Voraussetzung normaler Rindentätigkeit mit ACTH eine Eosinophilenreaktion auslösbar ( M o r a l e s , C a s a s , S a n z ) .

Da mit Adrenalin ebenfalls ein Absinken der Eosinophilen erreicht wird, versuchte man, den Thorn-Test mit Adrenalin statt mit ACTH durchzuführen, unter der Annahme, daß dadurch eine Stimulierung der Hypophyse mit endogener Ausschüttung von ACTH zustande käme, was letzten Endes denselben Effekt haben müßte wie die Injektion von ACTH. Dabei spielte die Erwägung mit, daß es bei der Alarmreaktion

des Stress wohl stets auch zu einem erhöhten Tonus im ergotropen Teil des vegetativen Nervensystems mit einer Ausschüttung von Adrenalin kommt (Louwerens und Smelik), also möglicherweise Adrenalin als auslösendes Agens für die Stimulierung der Hypophyse oder Nebenniere anzusehen ist.

Der Adrenalintest konnte sich jedoch nicht durchsetzen. Der Mechanismus der eosinopenischen Reaktion nach diesem Medikament ist unklar (Hortling und Pekkarinen, Muehrcke und Kark), wahrscheinlich vielgestaltig (Greuel), sein klinischer Wert als Testmittel für die Stimulierbarkeit der Hypophyse oder Nebennierenrinde wurde angezweifelt (Füller und Heinke, Fusco, Kark und Mitarbeiter). Dabei wurde darauf hingewiesen, daß die Eosinopenie möglicherweise durch reflektorische Vorgänge an den Gefässen und damit durch Verteilungsänderung der Eosinophilen zustande käme (Heni und Krauss, Greuel, Ruppel und Mitarbeiter), also keinen sicheren Schluß auf Hormonausschüttung oder Funktionssteigerung innersekretorischer Drüsen zulasse (Ruppel und Hitzelberger, Best und Mitarbeiter). Auch an kritischen Äußerungen zum Thorn-Test mit ACTH hat es nicht gefehlt (Hitzelberger, Ruppel und Weissbecker; Lohmeyer und Hüsselmann; Heni und Krauss; Lützenkir-

chen; Gross). Schien doch sein klinischer Wert als Funktionstest der Nebennierenrinde schon dadurch gemindert, daß dieselben Veränderungen durch verschiedenartigste Pharmaka auslösbar sind, die zum größten Teil weder Stresswirkung noch Einfluß auf die Drüsen mit innerer Sekretion zu haben scheinen (Irgapyrin, Thiosemikarbazone, Isonokotinsäurehydrazid, Folsäureantagonisten u. a.). Maßgebend für die kritische Beurteilung des Testes waren auch kasuistische Mitteilungen über Krankheitsfälle, die allen Erwartungen zum Trotz bei klinisch voll ausgeprägtem Bild der Rindeninsuffizienz niedrige Eosinophilenzahlen aufwiesen (West), bzw. einen normal starken Eosinophilensturz nach ACTH (Morales, Casas, Sanz).

Soweit es sich nicht um Methodisches bei der Durchführung des Testes handelte (Gofton, Graham, Mc. Grath und Cleghorn; Füller und Heinke; Best, Kark, Muehrcke, Samter; Wiener; Bonner; Fusco) war das Problem der Spezifität des Testes gleichbedeutend mit der Frage nach dem Mechanismus der eosinopenischen Reaktion und nach dem Verbleib der Eosinophilen unter ACTH und allen anderen Pharmaka mit eosinopenischer Wirkung (de Fossey und Deltour).

Für das Zustandekommen einer Eosinopenie sind ganz allgemein folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

I. Eosinolyse in der Blutbahn oder gesteigerter Abbau in den Organen des physiologischen Leukozytenabbaus.

II. Hemmung der Ausschwemmung oder der Bildung in den Ursprungsorganen.

III. Verschiebung aus der Blutbahn ins Gewebe bzw. in bestimmte Depotorgane.

Möglichkeiten der Eosinolyse:

G r o s s , A d o r f und P f e f f e r führten Inkubationsversuche von ACTH, Cortison und Cortisonazetat mit eosinophilenreichem Pleuraexsudat in vitro und in vivo durch. Bei der Mischung der genannten Hormone mit eosinophilenreichem Pleuraexsudat in vivo trat keine Eosinolyse ein. In einer zweiten Versuchsreihe wurden dieselben Hormone intrapleural mit eosinophilenreichem Pleuraexsudat 4 Stunden lang inkubiert. Bei der Kontrollpunktion zeigte sich im Pleuraexsudat weder eine zahlenmäßige noch eine morphologische Veränderung der Eosinophilen. Die Bluteosinophilen waren im gleichen Zeitraum durch Resorption von Cortison oder ACTH aus dem Pleuraerguß schon deutlich abgesunken. Die Eosinopenie im Blut war also ohne nachweisbare Eosinolyse in der Pleuraflüssigkeit eingetreten.

Experimentelle Ergebnisse von K a r k und M u e h r c k e widersprechen allerdings obigen Befunden. Die genannten Autoren konnten nach Mischung eosinophiler Zellen in vitro mit Cortison eine Degeneration nachweisen, die durch vorhergehendes Versetzen mit Digitalis oder

bestimmten Salzlösungen zu verhindern war. Dies läßt an eine Resistenzminderung der Eosinophilen durch Cortison oder andere Stoffe denken, die durch Cortison aktiviert werden (Cortes, Mallen).

Diese Annahme ist auch deshalb naheliegend, weil die hämolytische Resistenz der Erythrozyten unter Hautreizen und psychischen Insulten nachweislich absinkt (Kleinsorge, Pohl). Solche Reize können gleichgesetzt werden mit einem Stress, der die Ausschüttung von ACTH und Rindenhormonen bewirkt. Möglicherweise liegt eine analoge Reaktion der Erythrozyten und Eosinophilen zugrunde. Der eigentliche Zerstörungsmechanismus kann auch ein fermentativer Abbau sein. Laves und Thoma wiesen nach, daß Eosinophile und Lymphozyten sehr empfindlich sind gegenüber der Desoxyribonuklease, während die neutrophilen Granulozyten empfindlich sind gegenüber der Thymonuklease. Da sich Eosinophile und Lymphozyten unter ACTH gleichsinnig verhalten und diesem Verhalten eine cytochemische Verwandtschaft entspricht, könnte man an einen gleichen oder ähnlichen Modus denken, der zur Abnahme beider Zellarten unter ACTH bzw. Rindenhormonen führt.

Über die Möglichkeit einer eosinopenischen Reaktion durch vermehrten Abbau von Eosinophilen in den physiologischen Abbauorganen gibt es keine Angaben im Schrifttum. Nach den Beobachtungen von Samter und Mitarbeitern sowie von Gorlitzer, Mundy und

G r o s s , die auffällige Eosinophilenansammlungen in der Milz, der Magen- und Duodenalschleimhaut sowie in der Lunge fanden, könnten diese Organe Ort des Eosinophilenabbaus sein. Auch in der Lunge ist unter bestimmten Bedingungen eine Anhäufung eosinophiler Zellen im peribronchialen Gewebe nachweisbar.

Hemmung der Ausschwemmung von Eosinophilen und Hemmung der Produktion in den Entstehungsorganen

Als Entstehungsort der Eosinophilen wird im allgemeinen das Knochenmark, als Ursprungszelle die undifferenzierte Stammzelle angesehen. Unter gewissen Bedingungen soll auch eine Entstehung im Gewebe aus den Histiozyten möglich sein. ( K a b e l i t z , R o h r , T r a u t m a n n ). Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von ACTH und Cortison auf das histologische Knochenmarksbild liegen in reichem Masse vor. U h r b r a n d untersuchte die Zahl der Blut- und Knochenmarkseosinophilen vor und nach Belastung mit 40 Einheiten ACTH. In den ersten Stunden nach der Injektion trat der erwartete Eosinophilensturz im Blut ein, im Knochenmark erfolgte ein leichter Anstieg. Jenseits der 6-Stundengrenze sanken die Eosinophilen im Knochenmark etwas ab, um dann erneut über das anfängliche Niveau hinaus anzusteigen. Es bestand eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem Spiegel der Eosinophilen im Blut und im Knochenmark. Jedenfalls war das Absinken der Eosinophilen im Blut nie mit einer Verminde-

rung der Knochenmarkseosinophilen verbunden. Gleiche Beobachtungen werden von G r o s s mitgeteilt, der vergleichend die Cortisonwirkung auf die Bildungsstätten der Eosinophilen und Lymphozyten untersuchte. Bei den Eosinophilen war im Knochenmark keine Mitosehemmung und Cytolyse nachweisbar, während der Lymphopenie eindeutig eine Zellverarmung in den lymphatischen Organen und eine Lymphocytolyse vorangeht. Auch F u c h s fand keine Eosinophilenverarmung im Knochenmark nach ACTH. Er erklärt die Eosinopenie mit einer Aufhebung der Neubildungs- und Ausschwemmungsreize infolge Unterdrückung der eosinotaktischen Reize. Über die Wirkung anderer Pharmaka auf die Zahl und Morphe der Eosinophilen im Knochenmark liegen keine Untersuchungen vor.

Gegen die Annahme einer Nachschubhemmung von Eosinophilen aus dem Knochenmark als Ursache der EPR spricht die Geschwindigkeit der Veränderungen im weißen Blutbild. Bei einer Lebensdauer der Eosinophilen im Blut von ca. 2 Tagen ( E s s e l l i e r ) könnte eine Abnahme im Blut infolge des physiologischen Abbaus erst nach 2 Tagen eintreten und nicht, wie nach ACTH, schon innerhalb von Stunden.

Die Eosinopenie durch Verschiebung der Eosinophilen aus dem Blut ins Gewebe

Sie kann auf verschiedenen Wegen zustande kommen.

1.) Eine reflektorische Verschiebung der Eosinophilen in

bestimmte Gefäßgebiete wurde vor allem für das Adrenalin immer wieder diskutiert (Greuel; Ruppel und Hitzelberger; Heni und Krauss). Sturm vermutet, daß die Eosinopenie in der Alarmphase des Stress, die auch als autonome Phase bezeichnet wird, nicht unter dem Einfluß von Hormonen der Hypophyse oder Nebennierenrinde steht, sondern durch neurovaskuläre Reflexe gesteuert wird, damit also auch die EPR durch reflektorische Verschiebung zu erklären sei. Für diese Annahme spricht die Geschwindigkeit des Zustandekommens der EPR, die bereits nach 30 Minuten beginnt (Hortling und Pekkarinen).

Der Ort der Eosinophilendeponierung kann das gesamte Körpergewebe außerhalb des Blutgefäß-Systems sein. Es scheint aber, daß bei den Eosinophilen ein Tropismus zu bestimmten Organen besteht, und zwar zu Lunge, Milz und Leber sowie zur Schleimhaut von Magen und Duodenum. An diesen Orten fanden mehrere Untersucher besondere Häufung eosinophiler Zellen bei Mensch und Tier unter normalen Bedingungen und bei Krankheiten (Samter und Mitarbeiter; Gorlitzer und Mundy, Gross). Ob es sich dabei um die normalen Abbauorte der Eosinophilen oder um Depotorgane handelt, muß dahingestellt bleiben. Als Hinweis darauf, daß Gefäßreflexe im Pfortaderbereich, wo sich ja die Eosinophilenansammlungen bevorzugt finden, möglich sind, möge an die Untersuchungen von Rein über den sogenannten vasomotorischen Hepatica-Reflex erinnert sein.

Eine besondere Bedeutung beim Zustandekommen der EPR wird der Milz beigemessen, und zwar als Depotorgan mit anatomischen Sperrvorrichtungen an den Arterien (Polsterarterien) und als Organ mit reichlich Zellelementen aus dem reticulo-endothelialen System, was den Gedanken an eine Funktion dieser Zellen beim Eosinophilenabbau nahebringt. Die Rolle der Milz bei der Erythrozytenmauserung ist ja hinlänglich bekannt.

E s s e l l i e r , M o r a n d i und S t e i n prüften den Thorn-Test bei Normalen und Splenektomierten und fanden keinen Unterschied in bezug auf den Grad und die Geschwindigkeit der Eosinopenie. Lediglich die Granulozytenausgangswerte der Splenektomierten waren höher als bei den Normalpersonen, was auf die fehlende Granulopoesehemmung nach der Milzexstirpation bezogen wird. P a d a w e r und G o r d o n führten den Test mit Adrenalin an normalen und splenektomierten Ratten durch, P f e i f f e r , S c h ü t z und S c h ö f f l i n g mit ACTH und Adrenalin. Alle Untersucher berichten über gleich starke und rasche Eosinopenie bei den milzexstirpierten Versuchstieren.

E s s e l l i e r und Mitarbeiter sowie P a d a w e r und G o r d o n kommen zu dem Schluß, daß die Rolle der Milz bei der Eosinopenie nicht ins Gewicht fällt, weisen aber darauf hin, daß sie nach Blockade des RES mit Trypanblau ausbleibt, also die Möglichkeit einer Verschiebung der Eosinophilen ins Gewebe des RES besteht.

2.) Abfiltration eosinophiler Zellen aus dem Blut.

Eine Auswanderung von Granulozyten aus der Blutbahn ist unter normalen Bedingungen bekannt, außerdem gehört sie zu jeder entzündlichen Reaktion im Gewebe. K r a m á r , M e y e r s und P e e t z fanden an gestressten Ratten ein Absinken der Kapillarresistenz, wobei gleichzeitig die Eosinophilenzahlen hoch blieben. Dies spricht gegen die Vermutung, daß zum Zustandekommen einer EPR eine Verminderung der Kapillarresistenz notwendig sei. Auch hat R u t i n keinen Einfluß auf die Zahl der Bluteosinophilen, was im gleichen Sinne zu verwerten ist ( M e n e e l y und D o u g h e r t y).

Die Möglichkeit einer Eosinophilenverschiebung ins Gewebe ohne Änderung der Kapillarpermeabilität wird durch diese Untersucher nicht ausgeschlossen. L o u w e r e n s und S m e l i k zeigten, daß die Eosinopenie durch Ganglienblocker (Hexamethoniumchlorid) für 60 bis 120 Minuten zu verhindern ist; demnach spielt das vegetative Nervensystem bei der EPR eine wichtige Rolle.

Die Tatsache, daß die Eosinopenie nach ACTH unter gleichzeitiger Applikation von Heparin nicht eintritt, veranschaulicht nur, daß es sich nicht um eine absolute Eosinophilensperre im Blut handelt, sondern daß die Eosinopenie durch ausreichend starke eosinotaktische Reize überwunden werden kann. Ein Schluß auf den Mechanismus der EPR kann hieraus nicht gezogen werden. ( G o d l o w s k i ).

## Fragestellung

Bei vorliegender Arbeit wurde der Versuch unternommen, durch Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahlen in Blut und Gewebsflüssigkeit in der akuten Phase fieberhafter Infekte sowie vor und nach Belastung mit Adrenalin, ACTH und Hypophysin eine Möglichkeit des Zustandekommens der Eosinopenie, nämlich die Verschiebung ins Gewebe, zu prüfen. Außerdem sollte untersucht werden, ob allgemein eine Relation zwischen der Höhe von Blut- und Gewebseosinophilen besteht. ACTH, Adrenalin und Hypophysin wurden gewählt, um eventuell einen Hinweis auf unterschiedliches Verhalten dieser 3 Gruppen hinsichtlich der Wirkung auf die Eosinophilenwerte im Gewebe zu gewinnen.

## Methodik

Die Gewebsflüssigkeit wurde durch Erzeugung einer Hautblase mittels Cantharidenpflastern der Größe 4 x 2 cm gewonnen, die Pflaster stets am Vorabend der Untersuchung auf die Oberschenkelstreckseite aufgeklebt. Die Öffnung der Blase erfolgte durch Einstich mit einer Venenpunktionskanüle und breites Aufreißen der Blasendecke, um einen völligen Abfluß der Blasenflüssigkeit und der auf dem Blasengrund sedimentierten Zellen zu erreichen. Nach Auffangen im Uhrglasschälchen und Durchmischung mit einer Pipettenspitze sogen wir die Blasenflüssigkeit in die Zählpipette auf.

Die Zählung der Eosinophilen im Blut führten wir im Kapillarblut der Fingerbeere durch.

Die Zählmethode war die von T h o r n und F o r s h a m angegebene. Nach Füllen der Leukozytenpipette bis zur Marke 1 mit Blut bzw. mit Blasenflüssigkeit zogen wir Dungersche Lösung (Azeton 5,0, Eosinlösung 2%ig 5,0, Aqua dest. ad 100) bis zur Marke 11 auf. Mischung durch Schütteln, Auszählung innerhalb von 15 Minuten in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer. Die ermittelten Werte entsprechen nach Rückberechnung der Verdünnung und des Zählkammerinhaltes den absoluten Eosinophilenzahlen im Kubikmillimeter Blut bzw. Gewebsflüssigkeit.

Die Belastungsversuche mit ACTH, Adrenalin und Hypophysin gingen nach dem Modus des Thorntestes vor sich, zwischen 11 Uhr vormittags und 15 Uhr nachmittags, da die Eosinophilen am Morgen schon spontane Schwankungen im Bereich von 40-50 % aufweisen. Obwohl beim richtig durchgeführten Thorn-Test die Ausgangswerte der Eosinophilen zwischen 100 und 1000/$mm^3$ liegen sollen, verwerteten wir nebenbei bewußt Fälle außerhalb dieser Spanne, um auch deren Gewebsreaktion zu studieren, so daß nicht unbedingt eine Aussage über die NNR-Funktion erlaubt ist. Bei allen Probanden war auf Grund des klinischen Bildes eine intakte Nebennierenrinde anzunehmen. Es kam uns vielmehr auf das Verhalten der Eosinophilen unter den genannten Substanzen an, weniger darauf, die Bedingungen des Thorn-Testes einzuhalten.

Um 11 Uhr vormittags punktierten wir zum ersten Mal die Fingerbeere und die erste Cantharidenblase,

um die Ausgangswerte von Leukozyten und Eosinophilen in Blut und Gewebe festzulegen. Unmittelbar anschließend wurde ACTH (25 E. i. m.) bzw. Adrenalin (1,0 bzw. 0,3 mg s. c.) oder Hypophysin (6 VE s. c.) injiziert. Nach 4 Stunden, um 15 Uhr, wiederholten wir die Bestimmung.

Alle Untersuchten erhielten lediglich um 8 Uhr morgens ein leichtes Frühstück und blieben dann bis zum Versuchsende nüchtern, um Leukozytenänderungen durch Nahrungsaufnahme zu verhindern, obwohl diese nach den Angaben des Schrifttums gering sind ( S w a n s o n , R o p e s , B a u e r ).

Bei der Gruppe der fieberhaften Infekte zählten wir einmal morgens um 9 Uhr. In 20 Fällen, die erst nach mehreren Tagen entfieberten, wurde die Untersuchung ein- bis mehrmals in 3-tägigen Abständen wiederholt. Alle Untersuchten blieben ohne Medikamente. Als mögliche Fehlerquelle ist die Ungenauigkeit der Methode an sich in Betracht zu ziehen ( M u e h r c k e , E c k e r t , K a r k ) , eine besondere für die Zählung der Gewebseosinophilen wäre möglicherweise durch eosinophile Metaplasie von Gewebshistiozyten infolge des Reizes durch Cantharidenpflaster gegeben, die aber nur gering ist und eine eindeutige Änderung ihrer Zahl auch nicht überdekken würde.

## E r g e b n i s s e

Die Zahlen der Gesamtleukozyten im Blut und der Eosinophilen in Blut und Gewebe bei akuten Fieberzuständen gibt Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Gesamtleukozyten im Blut sowie Eosinophile in Blut Blut und Gewebe bei akuten Fieberzuständen.

| Nr. | Diagnose | Gesamtleukozyten | Eosinophile | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Blut | Gewebe |
| 1 | Typhus abdominalis | 8000 | 73 | 3 |
| 2 | Typhus abdominalis | 4600 | 0 | 0 |
| 3 | Typhus abdominalis | 5400 | 18 | 0 |
| 4 | Typhus abdominalis | 6600 | 3 | 18 |
| 5 | Typhus abdominalis | 4000 | 0 | 0 |
| 6 | Typhus abdominalis | 13300 | 322 | 0 |
| 7 | Typhus abdominalis | 3900 | 0 | 0 |
| 8 | Typhus abdominalis | 10200 | 106 | 51 |
| 9 | Typhus abdominalis | 8400 | 403 | 33 |
| 10 | Typhus abdominalis | 9700 | 99 | 0 |
| 11 | Typhus abdominalis | 6100 | 66 | 7 |
| 12 | Typhus abdominalis | 6200 | 7 | 0 |
| 13 | Paratyphus B | 5000 | 84 | 0 |
| 14 | Paratyphus B | 9200 | 103 | 25 |
| 15 | Paratyphus B | 7800 | 7 | 7 |
| 16 | Paratyphus B | 7400 | 11 | 0 |
| 17 | Paratyphus B | 6800 | 0 | 0 |
| 18 | Paratyphus B | 5000 | 0 | 0 |
| 19 | Paratyphus B | 6600 | 3 | 0 |
| 20 | Paratyphus B | 7000 | 3 | 0 |
| 21 | Paratyphus B | 6000 | 121 | 0 |
| 22 | Paratyphus B | 6000 | 40 | 0 |
| 23 | Paratyphus B | 4600 | 29 | 0 |
| 24 | Paratyphus B | 6000 | 0 | 0 |
| 25 | Paratyphus B | 5600 | 0 | 0 |
| 26 | Paratyphus Dauerausscb. (Pyriferschub) | 7000 | 22 | 3 |
| 27 | Paratyphus Dauerausscb. (Pyriferschub) | 7800 | 11 | 0 |
| 28 | Paratyphus Dauerausscb. (Pyriferschub) | 6400 | 62 | 40 |
| 29 | Enteritis Breslau | 13400 | 0 | 0 |
| 30 | Unspez. Enteritis | 8200 | 14 | 7 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 31 | Unspez. Enteritis | 5800 | 25 | 18 |
| 32 | Unspez. Enteritis | 9000 | 0 | 0 |
| 33 | Unspez. Enteritis | 15700 | 132 | 0 |
| 34 | Angina lacunaris | 8600 | 22 | 0 |
| 35 | Angina lacunaris | 8400 | 0 | 0 |
| 36 | Angina lacunaris | 13200 | 0 | 0 |
| 37 | Angina lacunaris | 9800 | 36 | 0 |
| 38 | Angina lacunaris | 13200 | 0 | 0 |
| 39 | Angina lacunaris | 5400 | 58 | 33 |
| 40 | Angina lacunaris | 13500 | 26 | 36 |
| 41 | Angina lacunaris | 8200 | 11 | 0 |
| 42 | Angina lacunaris | 11000 | 11 | 0 |
| 43 | Angina lacunaris | 7400 | 0 | 0 |
| 44 | Angina lacunaris | 15600 | 33 | 0 |
| 45 | Angina lacunaris | 13200 | 7 | 0 |
| 46 | Angina lacunaris | 12700 | 7 | 0 |
| 47 | Paratonsillarabszeß | 13000 | 0 | 3 |
| 48 | Pyelitis | 7600 | 22 | 0 |
| 49 | Pyelitis | 11000 | 81 | 0 |
| 50 | Pyelitis | 5600 | 11 | 0 |
| 51 | Pyelitis | 8200 | 289 | 11 |
| 52 | Pyelitis | 11400 | 18 | 0 |
| 53 | Scharlach | 13000 | 200 | 209 |
| 54 | Scharlach | 13600 | 612 | 322 |
| 55 | Scharlach-Rheumatoid | 5600 | 0 | 0 |
| 56 | Meningitis | 10000 | 0 | 0 |
| 57 | Meningitis tuberculosa | 11000 | 92 | 11 |
| 58 | Meningitis | 7500 | 40 | 0 |
| 59 | Meningitis | 9800 | 95 | 0 |
| 60 | Encephalitis | 11400 | 0 | 0 |
| 61 | Subarachnoidalblutung | 6000 | 0 | 0 |
| 62 | Pneumonie | 5400 | 33 | 0 |
| 63 | Pneumonie | 8600 | 70 | 0 |
| 64 | Lungenabszeß | 12600 | 187 | 0 |
| 65 | Sepsis | 12800 | 51 | 0 |
| | S u m m e | 567000 | 3820 | 837 |
| | Mittelwerte | 8723 | 58 | 12 |

Bei 61 von 65 Untersuchten lagen die Eosinophilen im Gewebe während der akuten Infektphase niedriger als im Blut oder wurden ganz vermisst,bei den restlichen 4 waren sie im Blut niedriger als im Gewebe ( Fälle 4,40,47 und 53 ). Bei einem dieser Probanden fehlten sie im Blut völlig,während sie sich im Gewebe noch nachweisen liessen. ( Fall 47 ).Die Bluteosinophilen lagen generell niedrig, wie dies beim akuten Infekt zu erwarten war. Nur in 10 von 65 Fällen betrugen sie mehr als 100/$mm^3$, nur in 3 Fällen mehr als 200/$mm^3$. Es handelte sich dabei um 2 akute Typhusfälle und einen Scharlach ( Nr.6, 9 und 54 ).Die mittleren Eosinophilenwerte im Blut betrugen 58/$mm^3$, im Gewebe nur 12/$mm^3$.Diese Mittelwerte liegen wesentlich niedriger als die der Ausgangswerte bei den anderen,nicht fieberhaften Probanden.

Bei den Fällen,die mehrmals untersucht wurden, ergab sich,dass die Eosinophilen im Gewebe erst dann erscheinen,wenn sie im Blut bereits deutlich angestiegen waren ( Diagramme 1 und 2 ). In 10 Fällen mit langanhaltendem schweren Fieber konnten wir auch bei wiederholter Zählung im Gewebe keine Eosinophilen nachweisen.

Innerhalb der Gruppe fanden sich bei allen Fällen mit Leukozytose höhere Eosinophilenzahlen im Blut als bei den Fällen mit Leukopenie.

Diagramm 1:Verhalten der Blut- und Gewebseosinophilen bei mehrtägigem Fieber(Mittelwerte von 27 Fällen ).

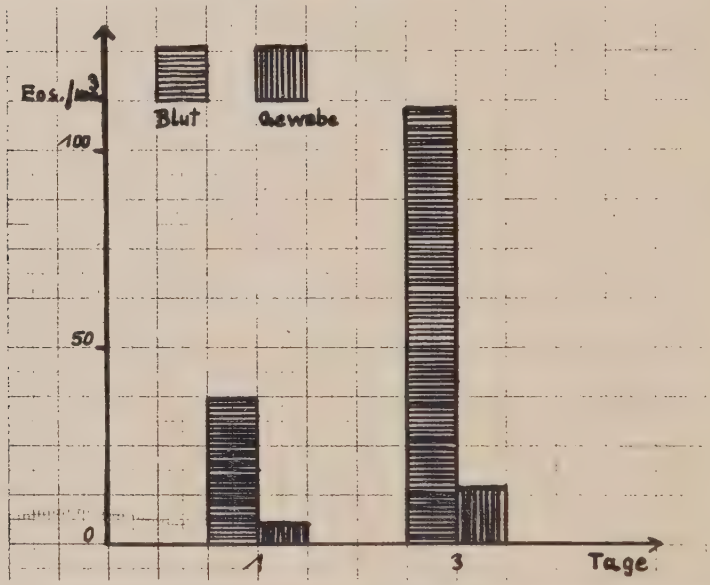
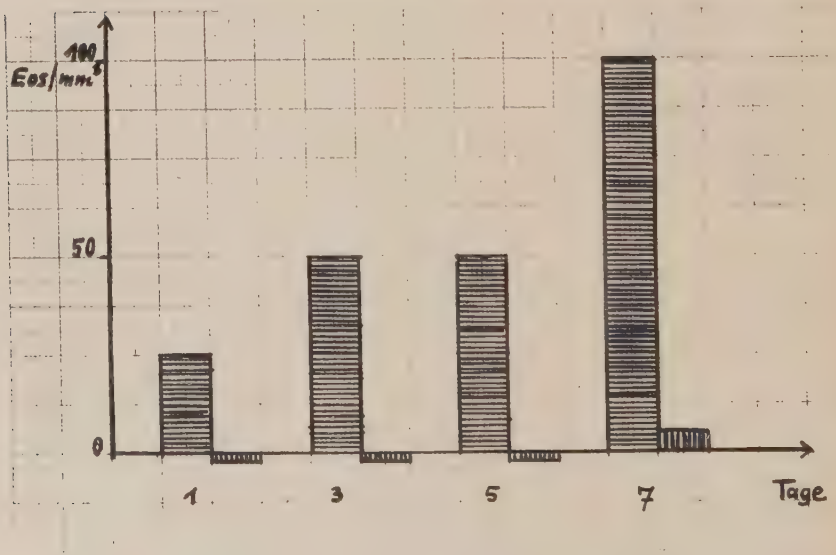



Diagramm 2: Verhalten der Blut- und Gewebseosinophilen bei längerdauerndem Fieber ( Mittelwerte von 4 Fällen).



ACTH-Gruppe

Das Verhalten der Gesamtleukozyten im Blut sowie der Blut- und Gewebseosinophilen vor und nach Belastung mit 25 E. ACTH i. m. gibt Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Gesamtleukozyten, Blut- und Gewebseosinophile vor und nach Belastung mit 25 E. ACTH i. m.

| Nr. | Diagnose | Gesamtleukozyten | | Eosinophile | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Blut | | Gewebe | |
| | | I | II | I | II | I | II |
| 66 | Hypertonie | 6400 | 9400 | 242 | 128 | 36 | 40 |
| 67 | Hypertonie | 7600 | 10600 | 172 | 25 | 25 | 55 |
| 68 | abgeh.Enteritis | 9000 | 10400 | 143 | 40 | 51 | 44 |
| 69 | abgeh.Enteritis | 5200 | 7600 | 120 | 84 | 3 | 14 |
| 70 | abgeh.Enteritis | 5200 | 6000 | 242 | 124 | 315 | 124 |
| 71 | abgeh.Enteritis | 7400 | 10200 | 113 | 124 | 0 | 18 |
| 72 | abgeh.Enteritis | 9600 | 9000 | 58 | 0 | 0 | 0 |
| 73 | Bronchitis | 8000 | 9400 | 161 | 88 | 0 | 7 |
| 74 | Bronchitis | 8000 | 9800 | 502 | 216 | 88 | 88 |
| 75 | Lungenabszeß | 6800 | 9800 | 330 | 374 | 150 | 144 |
| 76 | abgeh. Pneumonie | 9600 | 14600 | 289 | 132 | 212 | 198 |
| 77 | Asthma bronch. | 9200 | 11800 | 861 | 352 | 293 | 352 |
| 78 | Adipositas | 8000 | 10400 | 124 | 110 | 0 | 0 |
| 79 | Adipositas | 8400 | 8600 | 231 | 172 | 322 | 388 |
| 80 | Adipositas | 7400 | 9600 | 110 | 73 | 22 | 33 |
| 81 | Ischias | 5600 | 7400 | 205 | 55 | 44 | 187 |
| 82 | Myokarditis | 6200 | 9800 | 271 | 212 | 3 | 3 |
| 83 | Gallenstein | 6800 | 8000 | 304 | 161 | 55 | 260 |
| 84 | Hyperthyreose | 7800 | 11600 | 373 | 132 | 3 | 36 |
| 85 | Nitro-Vergiftg. | 7800 | 12200 | 150 | 14 | 414 | 1760 |
| 86 | Polyarthritis | 7400 | 11600 | 91 | 113 | 0 | 7 |
| 87 | veget. Dystonie | 6400 | 11000 | 41 | 11 | 259 | 660 |
| 88 | Osteomyelitis | 9800 | 9400 | 58 | 168 | 3 | 3 |
| | S u m m e | 173600 | 228200 | 5191 | 2908 | 2298 | 4421 |
| | Mittel | 7547 | 9921 | 225 | 126 | 99 | 192 |
| | prozentuale Änderung der Mittelwerte | | +31 % | | -44 % | | +93 % |

I = vor Belastung

II = nach Belastung

In dieser Gruppe wiesen 3 von 23 Fällen Eosinophilenausgangswerte im Blut unter 100/$mm^3$ auf, die restlichen 20 Werte über 100/$mm^3$ bis 861/$mm^3$. 22 von 23 Probanden reagierten nach der Belastung mit einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten im Blut, nur bei einem war ein leichter Abfall zu verzeichnen (Nr. 88).

Die Bluteosinophilen sanken bei 19 von 23 Untersuchten deutlich ab, während sie bei den restlichen 4 anstiegen, ohne daß klinisch Verdacht auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde bestand (Nr. 71, 75, 86, 88).

Im Gewebe fand sich 14mal eine Erhöhung der Eosinophilenwerte nach der Belastung, bei 5 Personen blieben sie unverändert, in 4 Fällen stellten wir einen leichten Abfall fest, von denen übrigens 3 auch im Blut abgefallen waren. Insgesamt stiegen die Gesamtleukozyten im Mittel um 31 %, die Gewebseosinophilen um 93 %, während die Bluteosinophilen um 44 % abfielen.

Bei 12 der 14 Fälle mit Anstieg der Eosinophilen im Gewebe waren die Bluteosinophilen deutlich abgesunken.

Adrenalin - Gruppe

Die Werte der Gesamtleukozyten und Eosinophilen in Blut und Gewebe unter Adrenalin geben die Tabellen 3 und 4 wieder.

Tabelle 3: Gesamtleukozyten, Blut- und Gewebseosinophile vor und nach Belastung mit 1,0 mg Suprarenin s. c.

| Nr. | Diagnose | Gesamtleukozyten | | Eosinophile Blut | | Eosinophile Gewebe | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | I | II | I | II | I | II |
| 89 | Status n. Hepatitis | 6800 | 12800 | 165 | 102 | 37 | 260 |
| 90 | Leberschaden | 7400 | 11200 | 572 | 205 | 14 | 66 |
| 91 | orthostat. Syndrom | 8600 | 18400 | 502 | 293 | 18 | 113 |
| 92 | vegetat. Dystonie | 6800 | 10800 | 81 | 51 | 0 | 11 |
| 93 | Gastritis | 7800 | 9400 | 190 | 66 | 66 | 183 |
| 94 | anazide Gastritis | 7200 | 12200 | 66 | 7 | 9 | 73 |
| 95 | Cystopyelitis | 6100 | 13400 | 22 | 14 | 3 | 0 |
| 96 | Zustand n. Cystitis | 7400 | 10600 | 80 | 33 | 3 | 3 |
| 97 | Adipositas | 6000 | 9200 | 223 | 80 | 80 | 176 |
| 98 | Adipositas | 9600 | 13000 | 73 | 11 | 3 | 3 |
| 99 | Thyreotoxikose | 7800 | 10400 | 352 | 91 | 322 | 269 |
| 100 | Zustand n. Nephritis | 9200 | 15200 | 185 | 14 | 0 | 14 |
| 101 | Virilismus | 8000 | 14600 | 102 | 18 | 58 | 84 |
| 102 | Bronchiektasen | 7200 | 9000 | 289 | 99 | 47 | 190 |
| 103 | Lymphadenitis | 6600 | 9800 | 303 | 187 | 161 | 212 |
| 104 | Zust.n.Toxoplasmose | 8000 | 12400 | 513 | 190 | 0 | 3 |
| | S u m m e | 120500 | 192400 | 3718 | 1461 | 821 | 1660 |
| | Mittel | 7531 | 12025 | 232 | 91 | 51 | 103 |
| | prozentuale Änderung der Mittelwerte | | +59 % | | -60 % | | +103 % |

Tabelle 4: Gesamtleukozyten, Blut- und Gewebseosinophile vor und nach Belastung mit 0,3 mg Suprarenin s. c.

| Nr. | Diagnose | Gesamtleukozyten | | Eosinophile Blut | | Eosinophile Gewebe | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | I | II | I | II | I | II |
| 105 | Polyarthritis | 6000 | 10000 | 190 | 157 | 14 | 80 |
| 106 | Polyarthritis | 5200 | 8200 | 242 | 139 | 47 | 110 |
| 107 | Polyarthritis | 10200 | 13200 | 231 | 77 | 3 | 58 |
| 108 | Hepatitis | 8200 | 8600 | 201 | 132 | 29 | 44 |
| 109 | Hepatitis | 9400 | 13000 | 286 | 95 | 14 | 27 |
| 110 | Gastritis | 8000 | 10200 | 162 | 66 | 80 | 190 |
| 111 | Ulcus duodeni | 8000 | 8600 | 212 | 187 | 315 | 366 |
| 112 | Ulcus duodeni | 7200 | 10600 | 322 | 165 | 58 | 106 |
| 113 | Colitis | 4400 | 5800 | 58 | 25 | 0 | 11 |
| 114 | Vegetative Dystonie | 6600 | 15000 | 454 | 227 | 69 | 58 |
| 115 | Spondylitis | 7800 | 8600 | 212 | 51 | 161 | 154 |
| 116 | Pasteurella-Infektion | 9800 | 14400 | 238 | 200 | 0 | 0 |
| 117 | Vegetative Dystonie | 8200 | 11400 | 249 | 201 | 22 | 6 |
| 118 | Nephrolithiasis | 6400 | 12000 | 440 | 454 | 3 | 7 |
| 119 | Blasenstein | 9200 | 11200 | 161 | 165 | 47 | 212 |
| 120 | Diabetes | 4200 | 9200 | 201 | 154 | 7 | 128 |
| | S u m m e | 118800 | 170000 | 3859 | 2495 | 869 | 1597 |
| | Mittel | 7425 | 10625 | 241 | 155 | 54 | 99 |
| | prozentuale Änderung der Mittelwerte | +43 % | | -35 % | | +83 % | |

Belastung mit 1,0 mg Suprarenin

In 4 von 16 Fällen lagen die Eosinophilen-Ausgangswerte im Blut unter 100/$mm^3$, die restlichen 12 hatten Werte zwischen 100 und 572/$mm^3$. Alle Probanden reagierten mit Leukozytenanstieg und Eosinophilensturz im Blut, im Gewebe kam es 12mal zu einem Anstieg, 2mal blieben die Eosinophilenzahlen unverändert, zweimal sanken sie ab, davon einmal unwesentlich. Insgesamt betrug der Leukozytenanstieg im Blut 59 %, der Eosinophilenabfall im Blut 60 %, während sie sich im Gewebe um 103 % vermehrten.

Belastung mit 0,3 mg Suprarenin

Nur einmal waren die Eosinophilen im Blut vor Belastung niedriger als 100/$mm^3$. Bei allen 16 Untersuchten stiegen nach 0,3 mg Suprarenin die Gesamtleukozyten, bei 14 von ihnen zeigten sich die Bluteosinophilen deutlich vermindert. Im Gewebe fanden wir in 13 Fällen Vermehrung, zweimal einen geringen Schwund und einmal unveränderte Werte. Im Vergleich zu den mit 1,0 mg Belasteten erwiesen sich alle Zellbewegungen als quantitativ geringer, so daß eine Dosisabhängigkeit feststeht. Die Gesamtleukozyten änderten sich um 43 %, die Bluteosinophilen um - 35 %, die Gewebseosinophilen um 83 %.

Hypophysin - Gruppe

Die Werte der Gesamtleukozyten sowie der Eosinophilen in Blut und Gewebe vor und nach Hypophysinbelastung gibt Tab. 5 wieder.

Tabelle 5: Gesamtleukozyten, Blut und Gewebseosinophile vor und nach Belastung mit 6 Vögtlin-Einheiten Hypophysin s. c.

| Nr. | Diagnose | Gesamtleukozaten | | Eosinophile Blut | | Eosinophile Gewebe | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | I | II | I | II | I | II |
| 121 | Gastritis | 5600 | 7200 | 172 | 88 | 11 | 150 |
| 122 | Gastroduodenitis | 8800 | 11000 | 128 | 242 | 311 | 806 |
| 123 | Ulcus duodeni | 8200 | 12200 | 201 | 16 | 0 | 22 |
| 124 | Colitis | 5200 | 9400 | 608 | 410 | 14 | 67 |
| 125 | Leberschaden | 7200 | 7800 | 124 | 329 | 102 | 106 |
| 126 | Leberschaden | 8200 | 11400 | 304 | 29 | 44 | 29 |
| 127 | Zust.n.Pneumonie | 6200 | 11200 | 509 | 322 | 66 | 51 |
| 128 | Zust.n.Pneumonie | 8000 | 14000 | 69 | 88 | 32 | 91 |
| 129 | Stat.n.Pleuritis | 7000 | 13200 | 176 | 183 | 3 | 3 |
| 130 | Stat.n.Nephritis | 6200 | 12800 | 124 | 110 | 18 | 11 |
| 131 | Chron. Nephritis | 6600 | 7800 | 282 | 370 | 3 | 198 |
| 132 | Polyneuritis | 10200 | 15600 | 1397 | 1833 | 11 | 88 |
| 133 | Ischias | 7200 | 8400 | 121 | 132 | 3 | 0 |
| 134 | Diabetes | 8600 | 9600 | 223 | 201 | 231 | 348 |
| 135 | Lues III | 4600 | 7000 | 73 | 7 | 0 | 14 |
| 136 | Bandscheibenprol. | 4000 | 6500 | 58 | 33 | 0 | 3 |
| 137 | Hyperthyreose | 7000 | 10800 | 51 | 51 | 7 | 36 |
| | S u m m e | 118800 | 175900 | 4620 | 4444 | 856 | 2023 |
| | Mittel | 6987 | 10347 | 271 | 261 | 50 | 119 |
| | prozentuale Änderung der Mittelwerte | +48 % | | -3 % | | +138 % | |

In der Hypophysingruppe hatten 4 Personen einen Eosinophilenausgangswert im Blut unter 100/$mm^3$, ein anderer einen von ca. 1400, die restlichen 12 lagen zwischen 100 und 600/$mm^3$. Alle 17 Probanden wiesen einen Leukozytenanstieg auf, während die Eosinophilen nur in 9 Fällen nach der Belastung im Blut vermindert waren. 7mal kam es zu einem Anstieg im Blut. Im Gewebe wiesen 12 Probanden eine Erhöhung, 4 einen Abfall auf, bei einem blieben die Zahlen unverändert.

Insgesamt zeigten sich im Mittel folgende Verschiebungen: Leukozyten + 48 % , Bluteosinophile - 3 %, Gewebseosinophile + 138 %.

Diagramm 3 gibt vergleichend die Änderungen der Gesamtleukozyten sowie der Blut- und Gewebseosinophilen in Prozent wieder, und zwar in der ACTH-, der Adrenalin- und Hypophysin-Gruppe. 1,0 mg Adrenalin zeigt quantitativ die stärkste Wirkung auf die neutrophilen Granulozyten, dann folgt die Hypophysin-Gruppe. Nach ACTH ist die Leukozytenveränderung am geringsten. Der Eosinophilenschwund im Blut findet sich ebenfalls am stärksten nach 1,0 mg Adrenalin ausgeprägt, an zweiter Stelle folgt ACTH. Bei den Hypophysinbelasteten zeigt sich im Mittel nur ein geringer Abfall der Bluteosinophilen um 3 %. Bei allen 4 Gruppen steigen die Eosinophilen im Gewebe an, am stärksten unter Hypophysin, trotz des geringen Eosinophilenabfalls im Blut. Bei den ACTH- und Adrenalinversuchen (1,0 mg) ist die Eosinophilenbewegung im Gewebe annähernd gleich.

Diagramm 3: Verhalten der Gesamtleukozyten sowie der Blut- und Gewebseosinophilen nach Applikation von ACTH, Adrenalin und Hypophysin (prozentuale Änderung im Mittel).

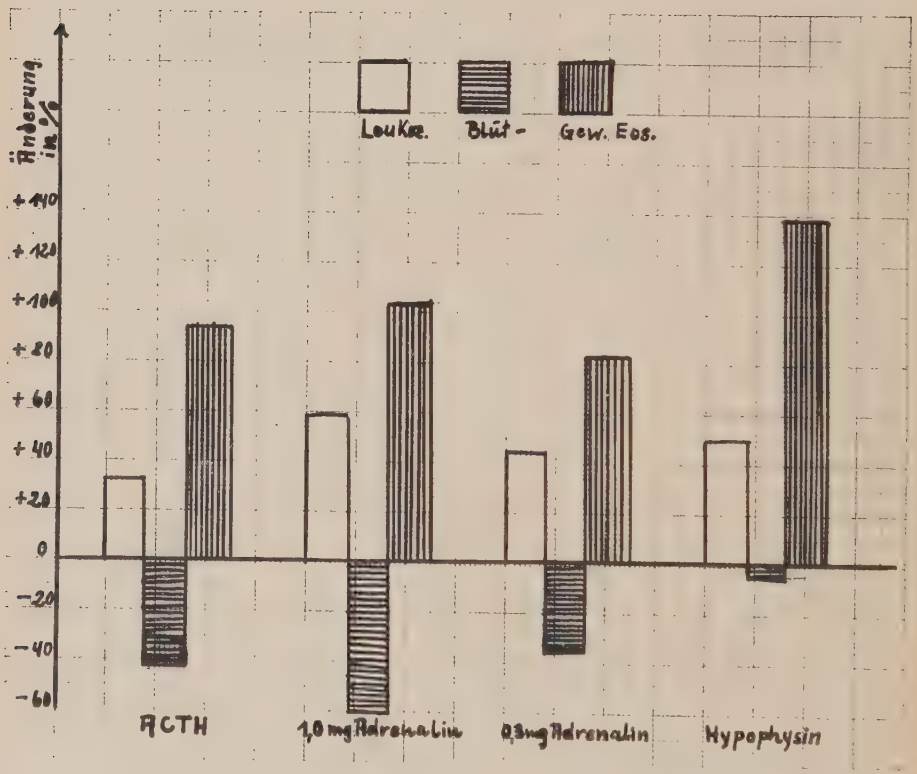


Diagramm 4 zeigt die Relation zwischen der Höhe von Blut- und Gewebseosinophilen.Zu dieser Kurve wurden die Ausgangswerte der ACTH-,Adrenalin- und Hypophysin-Gruppe verwendet.

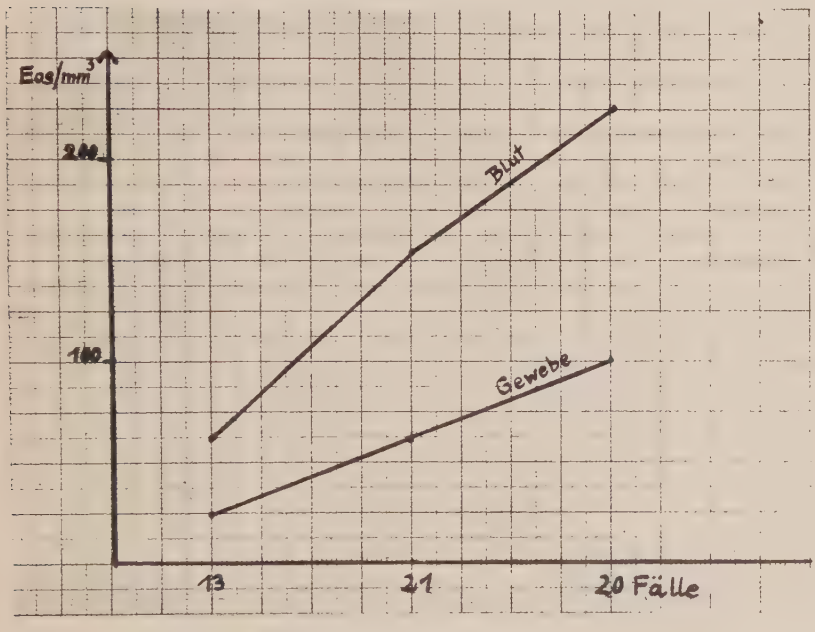



Diagramm 4: Mittelwerte der Blut- und Gewebseosinophilen bei Normalpersonen.

## Besprechung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Infektgruppe zeigen in den Mittelwerten die sonstigen Stress-Situationen adäquaten Leukozytenbewegungen.Trotzdem etwa die Hälfte der Gruppe aus Krankheitsbildern besteht,die durch Leukopenie charakterisiert sind,liegen die Leukozytenzahlen im Durchschnitt noch oberhalb der Norm.Die Bluteosinopenie ist ausgesprochen und beträgt im Mittel weit unter 100/$mm^3$.Dieses Verhalten tritt sowohl bei Fällen mit Leukozytose wie mit Leukopenie hervor,wenn bei letzteren die Eosinopenie auch noch viel stärker zum Ausdruck kommt.Offensichtlich betrifft die leukopenische Noxe also den eosinophilen Anteil der Leukozytenformen gleich stark.

Besonders bemerkenswert ist aber,dass die Gewebseosinophilen ebenfalls sehr tief liegen,weit tiefer als die Ausgangswerte in den Gruppen mit Hormonbelastung.Daraus lässt sich klar erkennen,dass die Bluteosinopenie beim fieberhaften Infekt nicht durch Abwanderung in die Peripherie zustandekommen kann,sondern durch Eosinolyse erfolgen muss und dann durch eine Marksperre unterhalten wird. Eine solche Abwanderung ins Gewebe wäre höchstens in den beiden ersten Tagen der Fieberphase denkbar,die natürlich nicht regelmässig von uns erfasst sind,zumal die Lebensdauer der Eosinophilen im Gewebe nur etwa 2 Tage beträgt ( E s s e l l i e r ). Dagegen spricht jedoch die Tatsache,dass die Probanden,die noch hohe bis

normale Eosinophilenzahlen im Blut aufwiesen, ( Nr. 6,9 14,21,33,51,64 ), ebenfalls eine Gewebseosinopenie hatten wie auch die Pyriferfälle ( Nr. 26,27,28 ), die ja mit Sicherheit in der Anfangsphase des Fiebers untersucht wurden. Nur die beiden Scharlachfälle machen eine Ausnahme ( Nr. 53 und 54 ),ohne dass man wegen der gleichzeitig hohen Blutwerte an eine Verschiebung denken könnte. Vielmehr muss man hier eine absolute Vermehrung infolge vermehrter Ausschwemmung aus dem Knochenmark annehmen.

Bemerkenswert ist weiterhin,dass die eosinophilen Blutzellen in der Regenerationsphase viel rascher wiederansteigen als die Gewebseosinophilen ( Diagramme 1 und 2 ), woraus der Schluss erlaubt ist,dass der Entstehung von Eosinophilen aus Bindegewebszellen keine wesentliche Bedeutung zukommen kann.

Wenn man die Ausgangswerte der Hormon-Belastungsgruppen zugrundelegt,scheint eine Relation zwischen der Höhe der Blut- und Gewebseosinophilen im Sinne einer direkten Proportionalität vorzuherrschen ( siehe auch Diagramm 4 ), wobei die Werte im Gewebe allgemein niedriger liegen als die im Blut gefundenen. Sicherlich muss man aber dabei das allergische Geschehen bzw. einen dadurch bedingten Organtropismus der Eosinophilen ausnehmen.( N e u m a n n ).

Unter Hormonbelastung nehmen die Eosinophilen im Canthariden blaseninhalt in allen Gruppen signifikant zu. Diese

Vermehrung geht zwar mit der bekannten Leukozytose und Bluteosinopenie einher,letztere ist aber offensichtlich für den Anstieg der Gewebseosinophilen nicht ausschlaggebend.So zeigt Hypophysin in unseren Versuchen eine kaum merkliche Wirkung auf die Bluteosinophilen,erzeugt aber andererseits den stärksten Eosinophilenzuwachs in der Blasenflüssigkeit. Gerade bei der Hypophysingruppe zeigen sich Fälle, bei denen unter der Belastung sowohl Blut- als auch Gewebseosinophile einen Anstieg aufweisen ( Nr, 122, 125,128,131,132 ), so dass man eine verstärkte Ausschwemmung aus den Bildungsstätten nicht ausser Acht lassen darf. Umgekehrt finden sich in allen Gruppen Beispiele für ein gleichzeitiges Absinken der Blut- und Gewebseosinophilen ( ACTH-Gruppe: 68,70,76,82; Adrenalin-Gruppen: 95,98,99, 114,115,116,117; Hypophysin-Gruppe: 126,127,130 ). Allerdings bleibt immer noch die Möglichkeit offen,dass eine eventuelle Abwanderung der Eosinophilen nur an den Ort der Reizapplikation erfolgt und nicht das gesamte Gewebe gleichmässig betrifft.Diese Annahme ist umso berechtigter,als Organeosinophilien bei der Allergie bekannt sind ( R ö s s l e, B e r g e r und L a n g ).Abgesehen davon,dass diese Frage mit unserer Methode nicht zu klären ist, wiesen E l e r t und N e u m a n n nach,dass Cantharidin allein keine Gewebseosinophilie erzeugt. Eine solche lokale Stapelung in der Peripherie käme natürlich nicht in einem Eosinophilenschwund im Blut zum Ausdrück.Um diesen zu erklären,müsste man dann der

Eosinolyse den Vorrang lassen.

Dabei erhebt sich die Frage, ob allen untersuchten Hormonen der gleiche Wirkungsmechanismus zukommt. Vom ACTH ist bekannt, dass es nach Adrenalektomie die Eosinophilen nicht mehr beeinflusst ( R e c a n t , H u m e , F o r s h a m , T h o r n ). Adrenalin setzt zwar eine gewisse Menge ACTH frei ( J o r e s ), diese erklärt aber offensichtlich nicht den eosinopenischen Effekt, da sich dieser auch nach Adrenalektomie noch produzieren lässt ( D u m m und R a l l i ). Umgekehrt lässt sich die adrenalinbedingte Eosinopenie im Gegensatz zu der mit ACTH erzeugten durch Ganglienblocker aufheben ( L o u w e r e n s , S m e l i k). Man muss also dem vegetativen Nervensystem bzw. den Hypothalamuszentren neben der Nebennierenrinde eine Bedeutung beim Zustandekommen der eosinopenischen Reaktion durch Adrenalin und Hypophysin zumessen.

## Z u s a m m e n f a s s u n g

Am Modell der Cantharidenblase wurde das Verhalten der eosinophilen Leukozyten im Gewebe bei fieberhaften Infekten sowie unter Belastung mit ACTH, Adrenalin und Hypophysin untersucht.

Die bekannte Bluteosinopenie bei Fieberzuständen geht mit niederen Eosinophilenzahlen in der Cantharidenblase einher. In der Regenerationsphase steigen die Gewebseosinophilen später an als die Bluteosinophilen, aus denen sie sich wohl ergänzen.

Unter ACTH,Adrenalin und Hypophysin erfolgt parallel mit einer Leukozytose und Bluteosinopenie eine Zunahme der Eosinophilen des Blaseninhaltes die unter Hypophysin am stärksten ist,das andererseits den schwächsten Einfluss auf die Eosinophilen des strömenden Blutes hat.

Die Eosinopenie des akuten Fieberzustandes lässt sich nicht durch Abwanderung ins Gewebe erklären,sondern muss auf Eosinolyse beruhen,die mit einer Knochenmakrssperre zusammenfällt.

Der Eosinophileneffekt unter ACTH,Adrenalin und Hypophysin lässt sich nur zum Teil durch Abwanderung ins Gewebe erklären,deutet aber nicht alle zu beobachtenden Befunde. Er beruht möglicherweise auf verschiedenen Wirkungsmechanismen.

Herrn Privatdozenten Dr. med. J. S c h u n k möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise während der Entstehung der Arbeit meinen verbindlichen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. E. W o l l h e i m bin ich für die Ermöglichung der Untersuchungen an seiner Klinik wie auch durch die Übernahme des Korreferates zu verbindlichem Dank verpflichtet.

## Literaturverzeichnise


| | |
|---|---|
| A b e l s o n,D. a. E.N. Moyes | Lancet I,50-52 (1950) |
| A l t s c h u l e M.D. a. B.H.Parkhurst a.K.J.Tillotson | J.clin.Endocrinol. 9,440-445 (1949) |
| A n n o n i,G. e P.D.Lucchelli | Minerva Med.(Torino) II,747-749 (1952) |
| B a r g m a n n,W. und W.Hild | Acta antomica (Basel) 8,264-280 (1949) |
| B a r o n c h e l l i,A. | Boll.Soc.ital.Biol.sper. 28,1423-1425 (1952) |
| B e r g e r,W. und F.J.Lang | Beitrag path.Anatomie 87,81 (1931) |
| B e s t ,W.R.,R.M.Kark,R.C. Muehrcke a. M.Samter | J.Americ. Med. Ass.151,702-706 (1953) |
| B e s t,W.R.,R.C.Muehrcke a. R.M. Kark | J.clin. Invest. 31,733-742 (1952) |
| B i a n c h i,M. | Boll. Soc. ital. Biol.sper. 26, 760-762 (1950) |
| B i a n c h i,M. | Boll. Soc. ital. Biol.Sper. 26, 767-769 (1950) |
| B o n n e r ,C.D. | J.Americ. Med. Ass. 148,634-647 (1952) |
| B o r t h,R. e E. Musso | Acta endocrinol. Kopenhagen 11,245-250 (1952) |
| C o d e,C.F.,R.G. Mitchell a. J.C. Kennedy | Proc. Staff Meet. Mayo Clin.29, 200-204 (1954) |
| C o r t e s,F.M. a. M.S.Mallen | Ann. Allergy 11,272-274 (1953) |
| D a l t o n D.J. | Lancet II,607-609 (1949) |

| | |
|---|---|
| D o u g h e r t y,J.a. J.K. Meneely | J.Labor. a. clin.Med. 38,709-711 (1951) |
| D r e y f u s,F. a. S. Feldman | Acta med. Scand. Stockholm 144, 107-113 (1952) |
| D u m m,M.E. a. E.P. Ralli | Endocrinolgy 54,71-80 (1954) |
| D u n g e r ,R. | Münch.Med.Wschr. 1910, (1942) |
| E c k e r t,D. a. G. Töttermann | Scand. J. clin. a. Laborat. Invest. 2,58-61 (1950) |
| E l e r t,R. | Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems,1. Freiburger Symposion.Springer-Verlag Heidelberg 1952 Seite 151 |
| E s e r,S. und Ü.Sipahioglu | ref. Zentralblatt f. Inn.Med. 141, 25 (1953) |
| E s e r,S. und Ü.Sipahioglu | Istanbul Contrib.Clin. Sc.1,457-460 ( 1951) ref. Zentr.Bl. Inn.Med.144, 162 (1953). |
| E s e r,S. und Ü.Sipahioglu | Bull.Fac.Med.Istanbul 13,602-612 ( 1950) ref. Zentr.Blatt Inn.Med.143 132-133 |
| E s s e l l i e r,A.F.,L. Morandi und R.Stein | Dtsch. Med. Wschr. 80,H.2,84 (1955) |
| E s s e l l i e r,A.F.,H.R. Marti und L. Morandi | Acta hämatol. Basel 2,21-30 (1954) |
| E s s e l l i e r,A.F. und R. Wagner | Schweiz. Med.Wschr. 526 (1952) |
| F e l d m a n,D.,H.Silverberg, A. Birenbaum a. S. Jick | Am. J.Med. Science 223,168-175 (1952) |
| F o r t i e r,C. a. R.Guillemin | Ann. d'Endocrinologie 14,42-45 (1953) |

| | |
|---|---|
| F o s s e y,B.M.,de,G.H.Deltour | Ann.d'Endocrinologie 2,341-360 (1950) |
| F u c h s,E. | Münchner Med. Wschr. 2,107 (1953) |
| F ü l l e r,H. und e. Heinke | Ärztl. Wschr. 275-277 (1954) |
| F u s c o ,F. | Archiv Pat. 8,459-480 (1953) |
| G a b r i l o v e,J.L. | J. clin. Endocrinol. 10,637-640 (1950) |
| G o d l o w s k i,Z.Z. | Brit. Med. J. 4711,854-855 (1951) |
| G o f t o n,J.P.,B.F. Graham S.D.mc Grath a. R.A. Cleghorn | J.Aviation Med. 24,123-126 (1953) |
| G o r l i t z e r,V. und G. von Mundy | Österr. Ärztetag Salzburg 1953 Wien 1954 Seite 436-439 |
| G r e u e l,H. | Klinische Wschr. 32,196-199 (1954) |
| G r o s s,R. | Die Medizinische 649-650 (1954) |
| G r o s s,R. | Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.1954 Verlag I.F. Bergmann München 1954, Seite 736 |
| G r o s s,R.,A.Adorf und K.H. Pfeffer | Klin.Wschr. 347-351 (1954) |
| G r o s s,R. und U. Siecke | Klin.Wschr. 456-462 (1952) |
| H a r r i s,M.M. a. B.Lang | Proc. Soc. exper.Biol.a. Med.80, 664-667 (1952) |
| H e n i,F. und J. Krauss | Klin.Wschr. 6-11 (1953) |
| H i l d,W. und G. Zetler | Klin. Wschr. 435-439 (1952) |
| H i t z e l b e r g e r,A., W. Kuppel und L. Weissbecker | Klin. Wschr. 470-472 (1952) |
| H o r t l i n g,H.,und A. Pekkarinen | Acta endocrinol. Kopenhagen 2, 356-364 (1949) |
| J o r e s,A. | Med. Klinik 21,624 (1951) |

| | |
|---|---|
| K a d a s,L. und S. Kadas | Zentralblatt f. Path. 88.383-389 (1952) |
| K a r k,R.M. und R.C. Muehrcke | Lancet I,1189-1191 (1952) |
| K i r k e b y,K. | Med. Klinik 19,664 (1952) |
| K l e i n s o r g e,H. und W. Pohl | Zeitschr. Inn.Med. 8,326-331 (1953) |
| K r a m à r,J.,V.W. Meyers und D.J.Peetz | J.Labor. a. clin.Med. 43,395-405 (1954) |
| L a s t,J.H.,P. Jordan,I. Pitesky a. E. Bond | Science 112,47-49 (1950) |
| L a v e s,W. und K. Thoma | Klin. Wschr. 377-379 (1951) |
| L i b r e t t i,A. und L. Martini | Archiv internat. Pharmacodynamie 93,163-166 (1953) |
| L o h m e y e r,G. | Med. Klinik 21,1489 (1953) |
| L o u w e r e n s,B. und P.G.Smelik | Acta endocrinol. Kopenhagen 14, 27-32 (1953) |
| L ü t z e n k i r c h e n,A. | Deutsche Med. Wschr. 50,1600-16o1 (1951) |
| M o r a l e s,F.H.,C.B.Casas a. M.G.Sanz | J.Amer. Med. Ass. 144,379 (1950) |
| M u e h r c k e,R.C.,E.L.Eckert a.R.M. Kark | J. Labor. a.clin. Med. 40,161-168 (1952) |
| N e u m a n n,H. und E. Kreis- | Verh.Dtsch. Ges. f. Inn.Med. 1954 Verlag I.F. Bergmann München 1954 Seite 818 |
| O r l o f f,S. | Acta clin.belg. 9,1-7 (1954) |
| P a d a w e r,J. a. A.S. Gordon | Proc. Soc.exper.Biol. a. Med.80,581-582 (1952) |

| | |
|---|---|
| P a d a w e r,J. a.A.S.Gordon | Endocrinology 51,52-58 (1952) |
| P a s q u a l i n i,G. | Med. Klinik49,1645 (1952) |
| P e n n e y s,R.,C.B. Thomas a. R.A. Lewis | Bull. Hopkins Hosp. 86,102-106(1950) |
| P f e f f e r,K.H. und H.Staudinger | Klin. Wschr. 325 (1951) |
| P f e i f f e r,E.F.,J. Schütz und K. Schöffling | Z. exper. Med. 119,347-360 (1952) |
| P o r t e r,R.W. | Am. J. Physiol. 172,515-519 (1953) |
| R e c a n t,L.a.D.M. Hume, F.H. Forsham a.G.W. Thorn | J.clin. Endocrinol. 10,187-229 (1952) |
| R e i n,H. | Klin. Wschr. 21,849-877 |
| R e t t,A. | Dtsch. Med. Wschr.79,556 (1954) |
| R ö s s l e,R. | Verh. Dtsch. Ges. f. Path.17,281 (1914) |
| R u p p e l,W. und A. Hitzelberger | Schweiz. Med. Wschr.38,926-929 (1951) |
| S a m t e r,M.,E.E. Erickson, M.A. Kofoed | J. Allergy 23,140-150 (1952) |
| S c h w e i g e r,O. | Orvil. Hetil.229-232 (1953) |
| S e l y e,H. | Einführung in die Lehre vom Adaptations-Syndrom Stuttgart 1953 |
| S e l y e,H. | Dtsch. Med. Wschr. 965-1001 (1951) |
| S p a t z,H. | Acta neurovegetat. ( Wien) 3,5 (1951) |
| S p e i r s,R.S. | Am J. Physiol. 172,520-526 (1953) |
| S t u r m,A. | Dtsch. Med. Wschr. 79,741 und 782 (1954) |
| S w a n s o n,J.N.,M. Ropes a. W. Bauer | Lancet I,129(1952) |

| | |
|---|---|
| T h o r n,G.W., P.H. Forsham, T.F. Frawley,D.L.Wilson,E. Renold, D.S. Frederickson a. D. Jenkins | Am. J. Med. 10,595-611 (1951) |
| U h r b r a n d,H. | Ugeskr. Laeg. 387-392 (1953) |
| U h r b r a n d, H. | Acta hämatol. 9,121 (1953) |
| V a r r ð,V. | Acta med. (Budapest) 2,475-479 (1951) |
| V a u g h n,J. | Blood 8,1 (1953) |
| V e r z a r,F. | Münchner Med. Wschr. 550 (1950) |
| W a l t h e r J. | Klinische Wschr. 69-73 (1953) |
| W a n n a g a t,L. | Münchner Med. Wschr. 1809 (1951) |
| W e i s s b e c k e r,L. | Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz und ihre Grundlagen Stuttgart 1954 |
| W e n z e l,E. | Zeitschr. Inn. Med. 8,551560 (1953) |
| W e s t,K.M. | J. clin. Endocrinol. 13,791 (1953) |
| W i e n e r,S. | Med. J. Austral. I,633-635 (1952) |
| W r i g h t, J.C. | Blood 7,743-748 (1952) |

# L e b e n s l a u f

Am 2. Oktober 1927 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes Dr. Andreas Braunerseuther und seiner Ehefrau Luise, geb. Luber, in Nürnberg geboren. Von 1933 bis 1937 besuchte ich die Vorschule der evangelischen Mädchenoberschule in Nürnberg und von 1937 bis 1940 die drei ersten Lyceumsklassen derselben Anstalt, nachdem ich die vierte Vorschulklasse mit Genehmigung des Bayrischen Kultusministeriums übersprungen hatte. Von 1940 bis 1945 war ich Schülerin der Städtischen Oberschule in Nürnberg, der Oberschule in Garmisch-Partenkirchen und der Oberschule für Jungen in Plan ( Sudetenland). Im März 1945 erhielt ich den Reifevermerk. Von 1945 bis Herbst 1946 war ich in der väterlichen Praxis beschäftigt. Im Oktober 1946 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg, wo ich 1949 das Physikum und 1952 das Medizinische Staatsexamen ablegte. Die Vollapprobation erhielt ich im Jahr 1953.
Seit April 1952 bin ich als Medizinalpraktikantin und Volontärassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig. Seit August 1953 beschäftigte ich mich mit dem Thema der vorliegenden Arbeit.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Gertrud Braunerseuther.

RUDOLF BAUER DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG